

# 外源性磷酸肌酸对重度窒息新生儿血清 S-100B 蛋白及 NSE 水平的影响 \*

张玉晶 赵霞霞 田执梁 姜 伟 杨艳辉

(哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要 目的:**探讨外源性磷酸肌酸对重度窒息新生儿血清 S-100B 蛋白和特异性神经元烯醇化酶含量(NSE)的影响。**方法:**重度窒息的新生儿 40 例 随机分为两组,常规治疗组 21 例 给予一般治疗(氧疗、支持、对症)和胞二磷胆碱治疗。磷酸肌酸治疗组 19 例,在常规治疗基础上,生后 12h 内给予磷酸肌酸治疗 1g/d,另外同期住院的新生儿湿肺和黄疸患儿 14 例为正常对照组。均与生后 48h 和生后 10 天取血检测血清 S-100B 蛋白和 NSE 含量。并于生后第 14 天进行新生儿行为神经测定(NBNA 评分)。**结果:**磷酸肌酸治疗组和常规治疗组患儿生后 48h 血清 S-100B 蛋白和 NSE 含量无显著差异( $\ast P>0.05$ ,  $\ast P>0.05$ ),与正常对照组比较差异具有显著性( $\triangle P<0.05$ ,  $\triangle P<0.05$ )。生后 10 天血清 S-100B 和 NSE 含量在常规治疗组患儿和磷酸肌酸组相比具有显著差异,磷酸肌酸治疗组两者明显下降( $\ast P<0.05$ ,  $\ast P<0.05$ )。生后三周的行为神经评估(NBNA 评分) $<35$  分者所占百分比磷酸肌酸治疗组 27%与常规治疗组 53%比较,差异均具有显著性意义( $x^2=6.112$ ,  $\ast P<0.05$ )。**结论:**磷酸肌酸用于治疗新生儿缺氧缺血性脑病能够改善脑的能量代谢,降低脑损伤的程度,改善神经行为,降低致残率。

**关键词:** 磷酸肌酸 缺氧缺血 S-100 NSE NBNA 评分

中图分类号: R722.12 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)20-3894-03

## Effects of Exogenous Phosphocreatine on Level of S-100B Protein and NSE in Serum of Newborn with Serious Asphyxia\*

ZHANG Yu-jing, ZHAO Xia-xia, TIAN Zhi-liang, JIANG Wei, YANG Yan-hui

(Harbin medical university of the second affiliated hospital, 150086, Harbin, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of exogenous phosphocreatine on the level changes of S100b protein and NSE In serum with serious hypoxia-ischemic encephalopathy in newborn infants. **Methods:** 40 serious asphyxia newborn were randomly divided into two groups: routine therapy group(21 newborns), routine treatment with oxygen, nutrition and citicoline(CTL). The treatment group(19 newborns) were given exogenous phosphocreatine(12h after born, 1g/d) besides conventional therapy which was given in control only. the control group (14 newborn) without asphyxia newborns. The content of S100b protein and NSE in serum were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) after 48h and 10 days. The newborns in both groups were assessed with neurological function, the NABA scores was recorded. **Results:** The level of NSE and S100B protein In serum in the treatment group and routine therapy group in 48h were no significant difference ( $\ast P>0.05$ ,  $\ast P>0.05$ ). As compared with control group it was significant difference ( $\triangle P<0.05$ ,  $\triangle P<0.05$ ). The level of NSE and S-100B protein In serum after 10 days between two group were significant difference, the treatment group were significantly decreased ( $\ast P<0.05$ ,  $\ast P<0.05$ ). The NBNA score  $<35$  point after 3 weeks account for 27.0% in treatment group and 53% in control group, which had significant difference ( $x^2=6.112$ ,  $\ast P<0.05$ ). **Conclusions:** exogenous phosphocreatine can protect brain tissue and improve the energetic metabolism of the brain cell, can lessen cerebral ischemic injury, which can decrease disability rate and improve neurological function.

**Key words:** exogenous phosphocreatine; hypoxia-ischemic Encephalopathy; NSE; S100b protein; NBNA score

**Chinese Library Classification(CLC):** R722.12 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2011)20-3894-03

各种围生期窒息所导致的新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是围生期足月儿脑损伤的最常见原因,也是造成新生儿死亡和儿童伤残的主要原因之一。S-100B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶 NSE 是中枢神经系统遭受损害的特异性敏感标志物。正常情况下血清中含量极低,脑损伤后可释放入血,血中含量的高低和脑组织的损伤程度呈正相关,对判断病情严重程度和预后及指导治疗有重要意义。基

于 HIE 发生的可能机制,在窒息复苏后尽早采取一些干预措施,有可能减轻其脑损伤程度。近年来我们对重度窒息新生儿复苏后尽早采用磷酸肌酸(creatinephosphate, CP)进行干预,发现其能够降低脑病后血清 S-100B 蛋白和 NSE 水平,减轻脑损伤程度,有良好的临床疗效。现报道如下。

### 1 资料和方法

\* 基金项目:黑龙江省卫生厅课题(2007-324)

作者简介:张玉晶(1973-)女,硕士,研究方向:新生儿疾病。E-mail: zhangyujing73@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-06-23 接受日期:2011-07-18)

1.1 研究对象

2008 年 1 月 -2009 年 12 月于我科住院的重度新生儿窒息患儿，所有患儿均符合 2005 年中华医学会新生儿学组修订的新生儿 HIE 标准<sup>[1]</sup>中关于新生儿重度窒息的分度依据，即出生后 1 分钟 Apgar 评分<3 分，5 分钟 Apgar 评分≤ 7 分，除外麻醉药物引起新生儿抑制和先天畸形。所有患儿均为足月儿，平均胎龄 38.3± 1.2 周，平均出生体重 3.44± 0.87kg，均于生后 12h 内入我科。随机分为两组：常规治疗组 21 例，其中男 13 例，女 8 例，CP 治疗组 19 例，其中 12 例，女 7 例。两组患儿窒息程度、出生体重、胎龄、入院时日龄差异无显著性意义。另取同期住院的黄疸和新生儿湿肺患儿 14 例作为正常对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 药物干预 所有窒息患儿均给予常规治疗，即三维持三对症治疗，静脉输液维持血糖正常高值，氧疗维持 SPO<sub>2</sub> 和 PH 值正常，多巴胺持续静点维持外周循环灌注，对症止抽，减低颅内压，改善脑水肿和脑干症状等。并根据治疗指南均于生后 24h 给予胞二磷胆碱 125mg/d 静点 10 天，CP 治疗组在上述治疗基础上加用外源性磷酸肌酸(CP 商品名：里尔统)1g/d 静点，疗程 10 天。正常对照组则因生命体征平稳无上述治疗。

1.2.2 指标检测 每日监测患儿体温、呼吸、心率、意识状态、原始反射和肌张力。所有患儿在生后 48h 和生后 10 天分别抽取静脉血，离心分离出血清，立即置 -20℃ 冰箱保存待测。NSE 的测定采用神经元特异性烯醇化酶(NSE)免放分析测定盒(购自

北京北方生物技术研究所) S-100B 蛋白检测采用双抗体夹心酶联免疫法(ELASA)检测。

1.3 统计学处理

所有数据以表示，计量资料的比较采用 t 检验，定性资料的比较采用  $\chi^2$  检验  $P<0.05$  为有显著性差异。

2 结果

2.1 临床症状转归

所有患儿观察呼吸、心率、血压、体温、肌张力、意识状态以及原始反射情况，磷酸肌酸治疗组患儿均在治疗后 1 周左右上述体征稳定，肌张力和意识状态恢复，无死亡病例。常规治疗组患儿均在生后 11 天左右上述症状体征趋于平稳，有 1 例患儿于生后 3 天因频繁抽搐、中枢性呼吸衰竭死亡。

2.2 指标测定

与正常对照组比较，常规治疗组和 CP 治疗组患儿生后 48h 血清 S-100B 蛋白、NSE 含量明显增高，差别有显著性( \*  $P<0.05$ ， $\Delta P<0.05$ )，常规治疗组和 CP 治疗组两组之间比较差别无显著性。生后 10 天测定血清 S-100B 蛋白、NSE 含量，常规治疗组和 CP 治疗组两组相比差别具有显著性( \*  $P<0.05$ ， $\Delta P<0.05$ )。生后 14 天进行行为神经评价(NBNA 评分)给予外源性磷酸肌酸治疗组患儿明显得分高于常规治疗组，差别具有显著性( $\chi^2=6.112$ ， $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 各组患儿血清 S-100B、NSE、NBNA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 The change of NBNA score, NSE and s-100 in blood serum ( $\bar{x}\pm s$ )

Group	n	s-100(ng/ml)		NSE( $\mu$ g/l)		NBNA score Percent(<35)
		48h	10d	48h	10d	
Control						
conventional	14	0.16± 0.04	0.14± 0.07	4.89± 1.87	5.03± 2.06	—
therapy	20	0.87± 0.31 $\Delta$	0.62± 0.21	45.33± 15.41 $\Delta$	30.9± 11.06	27%
CP group	19	1.02± 0.40 $\Delta$	0.24± 0.09*	37.21± 13.43 $\Delta$	15.43± 7.41*	53%*

Note : compared with control group \* $P<0.05$  ,compared with onventional therapy group \* $P<0.05$ .

2.3 药物不良反应

临床治疗过程中未见到皮疹、烦躁不安、抽搐加重、血压下降、肌酐升高等不良反应，证明其临床应用安全性高。

3 讨论

S-100B 蛋白最初由 Moor 等从脑组织中分离出来。S-100B 是一种高度酸性钙结合蛋白，主要由中枢神经系统的星形胶质细胞产生。国外研究表明，S-100B 蛋白与颅脑损伤关系密切，且与颅脑损伤患者的预后密切相关，同时在新born 窒息后脑损伤的早期诊断和损伤程度的判断方面有十分重要的意义<sup>[2,3]</sup>。神经元特异性烯醇化酶 NSE 是糖酵解过程中的关键酶，特异性存在于神经元和神经内分泌细胞内，当脑实质损伤和破坏后，NSE 从细胞内溢入脑脊液和血液中，由于脑胶质细胞和其他神经组织不含 NSE，所以 NSE 是判断脑组织中神经元破坏

的客观指标<sup>[4]</sup>。因此同时检测血清 S-100B 蛋白和 NSE，不仅能够反映神经系统损伤程度，还可作为 HIE 患儿治疗效果评估指标。

脑组织对缺氧缺血最为敏感，缺氧缺血发生后脑组织出现的最基本的病理生理改变为脑细胞能量代谢障碍，这是细胞损伤的中心环节。故早期有效的改善脑组织能量代谢最为关键。磷酸肌酸分子中含高能键，是体内高能磷酸化合物重要储存形式，当机体大量消耗 ATP 时，磷酸肌酸则可将其所含的磷酸键转移给 ADP 重新合成 ATP 以补充能量<sup>[5,7]</sup>。外源性磷酸肌酸可穿透缺血细胞直接供能，除应用于心肌保护和运动外，还对神经起一定的保护作用<sup>[6,9]</sup>，可补偿因脑缺氧或葡萄糖减少造成的 ATP 缺乏，稳定细胞膜，减少钙离子内流<sup>[12]</sup>，提高组织对缺血、缺氧损伤的抵抗力，减少神经细胞凋亡<sup>[11]</sup>，因而对缺血脑组织起到保护作用。已经在临床用于急性脑梗死的治疗<sup>[7]</sup>。在本实验中给

予磷酸肌酸治疗的患儿血清 S-100B 蛋白和 NSE 含量均明显下降,行为神经评分明显改善,与常规治疗组相比差异具有显著性,说明给予外源性磷酸肌酸能够减轻神经系统损伤,减少 S-100B 蛋白和 NSE 的释放,改善行为神经功能,降低新生儿病死率和致残率,且临床未见明显副作用,更适宜新生儿应用和临床大范围推广。

#### 参考文献(References)

- [1] 杨于嘉,姚裕家等.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]中华儿科杂志.2005,43(8):584  
Yang Yu-jia, Yao Yu-jia, et al. diagnostic code of hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE.[J] China J Pediatric, 2005,43(8):584
- [2] 范学政.S-100B 蛋白与颅脑损伤的研究现状[J].国外医学神经病学与神经外科学分册.2004,31(3):248-251  
Fan Xue-zheng. S-100B protein and brain damage [J] Foreign Medical Sciences Section on Neurology & Neurosurgery, 2004, 31(3):248-251
- [3] 薛静玉,王世民,刘心武.S100b 蛋白与神经系统疾病[J].中国全科医学.2003,6(12):1053-1054  
Xu Jing-yu, Wang Shi-min, Liu Xin-wu. S-100B protein and nervous system disease.[J]. Chinese General Practice, 2003, 6(12):1053-1054
- [4] Ekmektzoglu KA, Xanthos T, Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100B, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation [J] Resuscitation, 2007, 75(2):219
- [5] 张颖,蒋玉凤,刘智勤等.丹酚酸 B 对小鼠脑缺血不同时间脑能量代谢及脑水肿的作用[J].药学报.2007,42(12):1250-1253  
Zhang Ying, Jiang Yu-feng, Liu Zhi-qin, et al. Effect of salvianolic acid B on brain energy metabolism and hydrocephalus of cerebral ischemia in mice at different time. [J] Acta Pharmaceutica Sinica, 2007, 42(12):1250-1253
- [6] 秦历杰.外源性磷酸肌酸治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志.2007,10(3):31-32.  
Qin Li-jie. Clinical observation of the effects of exogenous hosphocreatine on acute cerebral infarction.[J]  
Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2007,10(3):31-32
- [7] 郭丽,陈海丽,赵宗茂,宋学琴.外源性磷酸肌酸对急性中型脑梗死的疗效评价 [J]临床荟萃 .2008,23(14):1016-1018  
Guo Li, Chen Hai-li, Zhao Zong-yue, Song Xue-qin, et al. Clinical observation of effects of exogenous phosphocreatine on acute mid-ranged cerebral infarction [J] Clinical Focus, 2008, 23 (14):1016-1018
- [8] Fodak PW, Pararine effects of cell transplantation: modifying ventricular remodeling in the failing heart [J]. Semin Thorac Cardiovasc surg, 2008;20(2):87-93
- [9] Bottomley PA, Wu KC, Gerstenblith G, et al. Reduced myocardial creatine kinase flux in human myocardial infarction: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study [J]. Circulation, 2009, 119(14):1918-1924
- [10] Parodi M, Robaudo R, Perassos L, et al. Effects of exogenous enmtine pupolation spike amplitude and on postanoxic hyperexcitability in brain slices [J]. Brain Research, 2003, 963 (1/2):197-202
- [11] Balestrino M, Lensman M, Parodi M, et al. Role of creatine and phosphocreatine in neuronal protection from anoxic and ischemic damage [J]. Amino Acids, 2002, 23(1/3):221-229
- [12] Ganga Prabhakar, Lida Vona-Davis, David Murray, et al. Phosphocreatine regetoes high energy phosphates in ischemic myocardium: implication for off-pump cardiac revascularization. [J]. J Am Coll Surg, 2003, 197(5):786-791
- (上接第 3918 页)
- [10] Marchetti G, Patraechini P, Pacehini M, et al. A polymorphism in the 5' region of coagulation factor gene (F7) caused by an inserted decanucleotide [J]. Hum Genet, 1993, 90(7):525-576
- [11] Girelli D, Russo C, Ferraresi P, et al. Polymorphisms in the factor gene and the risk of myocardial infarction in Patients with coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2000, 343(9):774-780
- [12] Sabater-Lleal M, Chillon M, Howard TE, et al. Functional analysis of the genetic variability in the F7 gene Promoter [J]. Atherosclerosis, 2007, 5(2):189-195
- [13] Sabater-Lleal M, Chillon M, Howard TE, et al. Functional analysis of the genetic variability in the F7 gene Promoter [J]. Atherosclerosis, 2007, 5(2):189-195
- [14] Shimokata K, Kondo T, Ohno M, et al. Effects of coagulation factor Polymorphism on the coronary disease in Japanese Factor polymorphism and coronary disease [J]. Thromb Res, 2002, 105 (6):493-498
- [15] Lievers KJ, Mennen LI, Rattink AP, et al. The -323Ins10 polymorphism for factor is not associated with coronary atherosclerosis in symptomatic men [J]. Thromb Res, 2000, 97 (5):275-280